

KARAKTERISTIK POLIMER ZIRKONIUM SEBAGAI ADSORBEN GENERATOR $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ UNTUK RADIOFARMAKA DIAGNOSTIK

ZIRCONIUM POLYMER CHARACTERISTIC AS $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$ GENERATOR ADSORBENT FOR DIAGNOSTIC RADIOPHARMACEUTICALS

Umi Nur Sholikhah^{1,*}, Endang Sarmini¹, Herlina¹, Hotman Lubis¹, dan Kadarisman¹

¹Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka, Badan Tenaga Nuklir Nasional, Kawasan Puspiptek,
Gedung 11 Serpong, Tangerang Selatan, 15314, Indonesia

*E-mail: uminurs@batan.go.id

ARTICLE INFO

Article history

Received date:

24 January 2016

Received in revised form date:

29 March 2016

Accepted date:

09 May 2016

Available online date:

31 May 2016

Abstract

One of the radiopharmaceuticals that was used for diagnostic is conducted by using Technetium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), which could be obtained from Molybdenum-99 (^{99}Mo) separation. This research was conducted to determine the adsorbent polymer variation effect at two zirconium chromatography systems to obtain $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yield more than 80%. Polymers were used zirconium-TEOS as adsorbents in the first system while the second system used Zirconium-TEOS-methanol. The same method was conducted for both systems. The preparation was done by adding ^{99}Mo on both polymers and heated at 90 °C temperature for three hours. Elution process of ^{99}Mo and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ was conducted by using column chromatographic system, in which the column filled with Alumina is connected to the Zirconium polymer column. The elution process was conducted on the next day until 10th fractions. Both of the systems showed the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radionuclides were highest eluted at the 3rd fraction then they decline to constant at the 10th fraction. The $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yield in the system 1 was 58% and the system 2 was 96.23%. The elution from the system 1 was not analyzed by Atomic Absorption Spectrometer (AAS) because the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yield was less than 80%. Analysis results using AAS on the system 2 found out that the system 2 contained Si 1.11 ppm, and no other elements (Mo and Zr) was obtained. Based on Lethal Dose 50 (LD_{50}), it is showed that the elution of system 2 is below the threshold (Mo = 4000 mg/kg, Zr = 489 mg/kg and Si = 22.5 mg/kg), therefore it was safe to be used for diagnostic radiopharmaceuticals.

Keywords: Molybdenum-99, Technetium-99m, Yield, Adsorbent, Zirconium

Kata kunci:

Molibdenuum-99

Teknesium-99m

Yield

Absorben

Zirkonium

Abstrak

Salah satu radiofarmaka untuk diagnosis dapat dilakukan dengan menggunakan Teknesium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) yang dapat diperoleh melalui pemisahan Molibdenuum-99 (^{99}Mo). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh variasi adsorben yang berupa polimer zirkonium pada dua sistem kromatografi yang dapat menghasilkan yield $^{99\text{m}}\text{Tc}$ lebih dari 80%. Polimer yang digunakan sebagai adsorben pada sistem 1 berupa Zirkonium-TEOS sedangkan pada sistem 2, yaitu Zirkonium-TEOS-Metanol. Metode yang sama dilakukan untuk kedua jenis sistem tersebut. Preparasi dilakukan dengan menambah ^{99}Mo pada Polimer Zirkonium-TEOS dan polimer Zirkonium TEOS-Metanol lalu dipanaskan pada temperatur 90 °C selama tiga jam. Pemisahan ^{99}Mo dan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dilakukan dengan sistem kromatografi kolom, dimana kolom berisi Alumina dihubungkan dengan kolom polimer Zirkonium. Proses elusi dilakukan keesokan harinya hingga fraksi ke-10. Pada kedua sistem, radionuklida $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pada fraksi ketiga paling banyak terelusi selanjutnya mengalami penurunan hingga konstan pada fraksi ke-10. Hasil perhitungan yield $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pada sistem 1 sebesar 58% sedangkan pada sistem 2 sebesar 96,23%. Sistem 1 tidak dilakukan analisis eluat dengan Spektrometer Serapan Atom (SSA) karena yield $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kurang dari 80%. Hasil analisis menggunakan SSA pada sistem 2 mengandung Si 1,11 ppm dan tidak ditemukan unsur lain (Mo dan Zr). Berdasarkan Lethal Dose 50 (LD_{50}), maka eluat dari sistem 2 berada di bawah ambang batas (Mo = 4000 mg/Kg, Zr = 489 mg/kg dan Si = 22,5 mg/kg) sehingga aman digunakan untuk radiofarmaka diagnostik.

PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu dan teknologi kedokteran serta kesehatan semakin meningkat. Saat ini, aplikasi tenaga nuklir dalam bidang kesehatan telah memberikan sumbangan yang sangat berharga untuk diagnosis maupun terapi berbagai jenis penyakit. Kriteria radionuklida yang dapat digunakan untuk diagnosis yaitu mempunyai waktu paruh pendek (enam jam) dan memancarkan radiasi gamma dengan daya tembus yang besar terhadap jaringan biologis. Waktu paruh yang pendek menjadi pertimbangan utama agar pasien tidak lama terpapar. Salah satu radionuklida yang memenuhi, yaitu ^{99m}Tc dengan energy 140 keV (Awaludin 2011). Aplikasi radionuklida ^{99m}Tc digunakan untuk diagnosis seperti pada organ hati (Atchley *et al.* 2011), jantung (Rossi *et al.* 2012), payudara (Kanaev *et al.* 2012), tulang (Jain *et al.* 2016) dan prostat (Chakraborty *et al.* 2011) dengan menggunakan alat kamera gamma maupun SPECT/PET (Le *et al.* 2014 dan Selivanova *et al.* 2016).

Pada tahun 1938 radionuklida ^{99m}Tc ditemukan oleh Emilio Segre (Green 2012). Radionuklida ^{99m}Tc diperoleh dari hasil peluruhan radionuklida induk, yaitu ^{99}Mo yang dihasilkan dari iradiasi di reaktor maupun dari siklotron (Morley *et al.* 2012). Radionuklida dengan konsep generator, pada prinsipnya berdasarkan pemisahan radionuklida induk dengan waktu paruh lebih lama daripada waktu paruh radionuklida anak.

Beberapa metode pemisahan ^{99m}Tc dengan ^{99}Mo , yaitu kromatografi kolom, kromatografi ekstraksi, presipitasi, ekstraksi pelarut, ekstraksi kolom fasa padat, sublimasi, membran, termokromatografi (Dash, Knapp, and Pillai 2013) dan elektrokimia (Chakravarty, Dash, and Pillai 2012). Kromatografi kolom merupakan metode yang paling sederhana sehingga digunakan dalam penelitian ini. Untuk

mendapatkan radionuklida ^{99m}Tc yang baik, salah satu faktor kendali kualitas utama yang harus dipenuhi adalah *yield* ^{99m}Tc . *Yield* eluat Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ merupakan perbandingan aktivitas ^{99m}Tc dalam eluat dengan aktivitas ^{99m}Tc secara teoritis dalam kolom generator pada waktu elusi tertentu.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adsorben yang dapat menghasilkan *yield* ^{99m}Tc lebih dari 80%, sesuai standar *yield* Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ menurut (Anonim 2015). Adsorben yang digunakan berupa polimer Zirkonium TEOS dan polimer Zirkonium TEOS-metanol (3:1) selanjutnya dihubungkan dengan kolom yang berisi Alumina. Untuk mengoptimalkan hasil, kolom dicuci dengan NaOCl dan fraksinasi menggunakan larutan salin.

METODE

Bahan dan Alat

Bahan kimia yang digunakan adalah Polimer Zirkonium terlapis Tetra Etil Ortho Silikat (TEOS) dan Polimer Zirkonium terlapis TEOS-Metanol (1:3) buatan Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR), BATAN yang telah diuji kapasitas serapnya (Saptiama *et al.* 2011), Molibdenum Tri Oksida (MoO_3) alam dari Fluka, larutan salin (NaCl 0,9%), akuabides, Alumina aktif, *glass wool*, NaOH, HCl pekat dan NaOCl dari Merck.

Alat yang digunakan, yaitu jarum suntik 5 dan 10 mL dari Terumo, Gelas filter dari Fisher Scientific, Indikator pH universal dari Merck. Kolom gelas yang dilengkapi dengan fritz ($p = 5$ cm dan $\phi = 0,5$ cm) dan kolom gelas untuk Alumina aktif ($p = 3$ cm dan $\phi = 0,5$ cm) diperoleh dari pemasok lokal oleh PT Gaya Logam, Bandung.

Instrumen yang digunakan, yaitu *Gamma Ionization Chamber* (GIC) Bio-

dex untuk pengukuran aktivitas ^{99}Mo dan Spektrometer Serapan Atom (SSA) dari Pusat Penelitian Metalurgi dan Material, LIPI, Serpong untuk mengetahui kandungan unsur pada produk.

Preparasi Larutan MoO_3 Teriradiasi

Sebanyak 3,5 gram MoO_3 dimasukkan dalam ampul kuarsa lalu dilas dan dilakukan uji kebocoran dengan metode Uji Gelembung. Selanjutnya ampul dimasukkan ke dalam kapsul *inner* dan *outer* lalu dilas dengan pengelasan asetilen. Hasil pengelasan diamati dengan kaca pembesar dan diuji kebocorannya.

Proses iradiasi dilakukan di Reaktor Serba Guna G.A. Siwabessy Serpong selama lima hari dengan nilai fluks neutron rata-rata $1,2 \times 10^{14} \text{ n.cm}^2/\text{s}$. Setelah proses iradiasi, sampel MoO_3 dilarutkan menggunakan NaOH 6M sebanyak 50 mL di dalam fasilitas Hotcell, PTRR, BATAN. Proses selanjutnya dipanaskan di atas *hotplate* dan diaduk hingga larut sempurna. Larutan MoO_3 teriradiasi diatur pH menggunakan HCl 1M sampai pH 7 dan diencerkan menggunakan akuabides hingga volume 100 mL kemudian disimpan sebagai larutan ^{99}Mo .

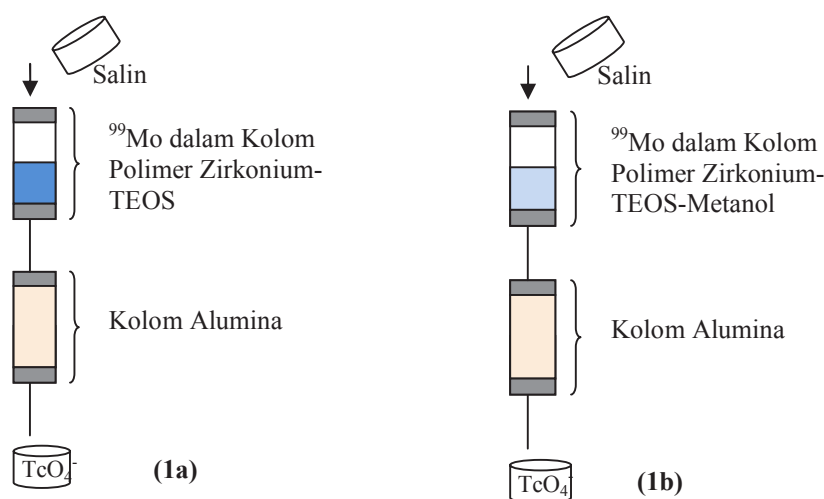
Preparasi Kolom Alumina

Sebanyak 2 g serbuk Alumina aktif ditambahkan 10 mL larutan salin kemudian diaduk beberapa saat. Alumina dicuci lalu dimasukkan ke dalam kolom gelas yang kedua ujungnya telah ditutup menggunakan septa. Kolom Alumina siap digunakan untuk elusi radionuklida $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Preparasi Kolom Polimer Zirkonium

Pada penelitian ini menggunakan 2 sistem pemisahan dengan variasi polimer Zirkonium. Sistem 1 menggunakan polimer Zirkonium terlapis TEOS sedangkan sistem 2 menggunakan polimer Zirkonium terlapis TEOS-Metanol. Prosedur yang sama dilakukan dalam preparasi kedua adsorben.

Larutan ^{99}Mo sebanyak 5 mL dimasukkan ke dalam Erlenmeyer bertutup, diukur aktivitasnya menggunakan GIC pada *dial* ^{99}Mo yaitu 180 lalu ditambah 1 gram polimer zirkonium terlapis TEOS untuk adsorben pada sistem 1. Sebanyak 15 mL larutan ^{99}Mo dimasukkan ke sistem 2 dalam erlenmeyer bertutup lalu ditambah polimer zirkonium terlapis TEOS-Metanol sebanyak 1 gram. Campuran digoyang-goyang hingga semua terendam



Gambar 1. Desain sistem kromatografi dengan adsorben polimer zirkonium-TEOS (a) dan adsorben polimer zirkonium-TEOS-metanol (b)

dalam larutan ^{99}Mo . Kedua Erlenmeyer tersebut diletakkan di dalam penangas minyak dan dipanaskan selama tiga jam pada temperatur $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Setiap 15 menit Erlenmeyer tersebut digoyang lalu didiamkan beberapa saat agar padatan dan cairan terpisah. Selanjutnya didekantasi dan *supernatant* ditampung. Padatan yang berada di dalam Erlenmeyer dicuci dengan 10 mL akuabides dan diamkan hingga padatan halus terpisah dari larutannya. Campuran didekantasi dan *supernatant* ^{99}Mo dimasukkan ke dalam botol polietilen yang sama. Aktivitas *supernatant* diukur menggunakan GIC. Pasta ^{99}Mo -polimer zirkonium-TEOS dan ^{99}Mo -polimer Zirkonium-TEOS-Metanol dimasukkan ke dalam kolom gelas berfrit 1 dan 2 yang telah diberi *glasswool* pada bagian bawahnya. Kolom gelas ditutup dengan septa karet dan selanjutnya dielusi menggunakan 10 mL larutan NaOCl 0,5% dan eluat ditampung. Pada kedua ujung kolom ditutup dan divakum setelah proses elusi. Kolom yang berisi polimer Zirkonium kemudian dihubungkan dengan kolom Alumina seperti pada Gambar 1a dan 1b. Kedua sistem tersebut didiamkan selama 24 jam.

Elusi Radionuklida $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Elusi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ minimal dilakukan setelah 24 jam menggunakan larutan Salin setiap 1 mL sebanyak 10 fraksi (Hou, Jensen, and Nielsen 2007). Setiap fraksi diukur aktivitasnya menggunakan GIC pada *dial* radionuklida $^{99\text{m}}\text{Tc}$, yaitu 33,6. Radioaktivitas $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (mCi), lolosan ^{99}Mo ($\mu\text{Ci}/\text{mCi}$), Efisiensi pemisahan, dan *Yield* $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (%) dihitung.

Rumus efisiensi:

$$\eta = \frac{\text{Aktivitas Mo terserap}}{\text{Aktivitas Mo awal}} \times 100\% \quad (1)$$

Perhitungan aktivitas $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dalam generator secara teoritis setelah selang waktu t dapat dihitung dengan rumus menurut Suparman, Rediatning, dan Hendarto 1991 sebagai berikut.

$$A_t = \frac{0,875 \lambda_2}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \times [1 - e^{-(\lambda_2 - \lambda_1)t}] \times B_t \quad (2)$$

Keterangan:

A_t	=	aktivitas radionuklida $^{99\text{m}}\text{Tc}$ setelah waktu t
B_t	=	aktivitas radionuklida ^{99}Mo setelah waktu t
λ_1	=	tetapan peluruhan ^{99}Mo
λ_2	=	tetapan peluruhan $^{99\text{m}}\text{Tc}$
T	=	Waktu

Perhitungan *yield* menurut (Maskur *et al.* 2010) sebagai berikut.

$$\text{Yield} = \frac{A_1}{A_2} \times 100\% \quad (3)$$

Keterangan:

A_1 = aktivitas $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hasil elusi

A_2 = aktivitas ^{99}Tc teoritis

Eluat $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dengan *yield* lebih dari 90% dianalisis unsur terlarutnya seperti Molibdenum (Mo), Silika (Si) dan Zirkonium (Zr) menggunakan SSA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil kinerja polimer pada penelitian ini ditampilkan pada Tabel 1. Pengukuran aktivitas awal larutan ^{99}Mo yang diadsorb pada sistem 1 sebesar 13,28 mCi / 5 mL dan pada sistem 2 sebesar 91,80 mCi / 15 mL. Radionuklida ^{99}Mo dipertahankan pada sorben matriks sebagai anion polimer molibdat dan akan meluruh menjadi menjadi ion pertechnetat ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). Ion tersebut berikatan lemah dengan matriks sehingga mudah dielusi (Dash *et al.* 2012).

Pengaturan pH 7 pada larutan ^{99}Mo sebelum digunakan karena pH optimal berkisar pada 7-8 (Liu, Qian, and Zhao

2013). Hasil elusi menggunakan salin menunjukkan adanya ^{99m}Tc yang terelusi. Elusi dilakukan setelah 24 jam agar diperoleh aktivitas ^{99m}Tc yang optimum. Aktivitas yang radionuklida ^{99m}Tc yang terelusi sebesar 5,061 mCi dengan *yield* 58% pada sistem 1 dan 62,13 mCi dengan *yield* 97,38% pada sistem 2. *Yield* yang dihasilkan menunjukkan perbandingan aktivitas ^{99m}Tc hasil penelitian dengan ^{99m}Tc secara teoritis. Hasil ^{99m}Tc pada sistem 2 lebih mendekati hasil perhitungan secara teoritis sehingga adsorben pada sistem 2 dapat digunakan untuk Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Elusi dilakukan menggunakan larutan NaOCl yang merupakan oksidator dan dapat memutus ikatan antara Mo dengan Polimer Zirkonium sehingga pemisahan (Saptiama *et al.* 2015). Fraksinasi menggunakan salin dilakukan untuk mendapatkan ^{99m}Tc dalam bentuk $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dari peluruhan ^{99}Mo yang berada di kolom (Monroy-Guzman *et al.* 2012). Penggunaan kolom Alumina berfungsi untuk menahan MoO_4^{2-} yang lolos dari kolom polimer Zirkonium sehingga tidak menjadi kontaminan produk (Chakravarty *et al.* 2012).

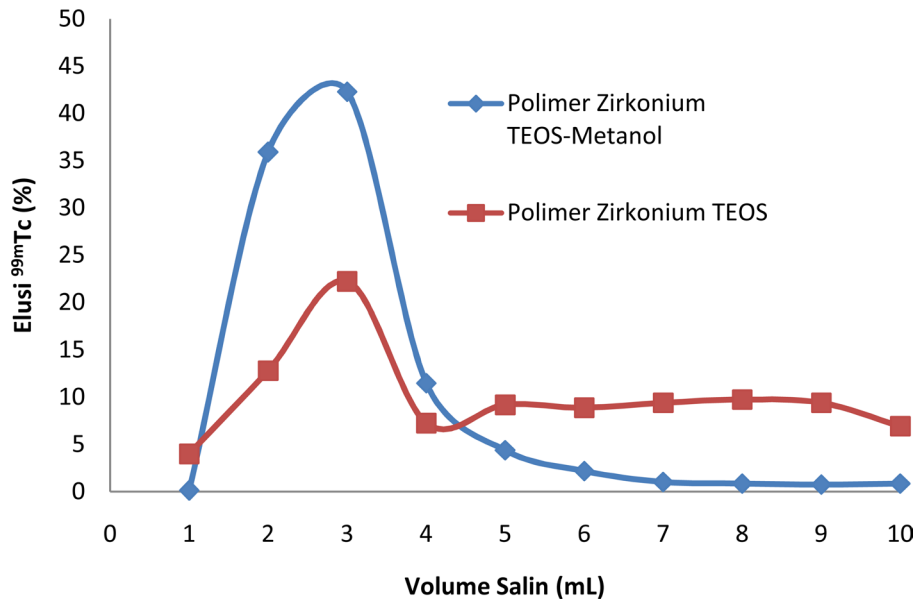
Pemisahan pada kedua sistem yang dilakukan setelah 28,8 jam ditampilkan pada Tabel 1. Efisiensi penyerapan ^{99}Mo menunjukkan perbandingan banyaknya radionuklida ^{99}Mo yang terserap pada polimer Zirkonium. Pada sistem 1 diperoleh efisiensi sebesar 97,69% dan sistem 2 sebesar 79,38%. Penggunaan metanol pada

sistem 2 menurunkan penyerapan ^{99}Mo akan tetapi *yield* yang dihasilkan semakin besar yang sebanding dengan kapasitas serap polimer yang digunakan. Hasil pengujian kapasitas serap masing-masing polimer Zirkonium buatan PTRR diperoleh polimer Zirkonium TEOS sebesar 105,27 mg/g sedangkan pada polimer Zirkonium TEOS-Metanol sebesar 188,93 mg/g. Polimer Zirkonium dilapis dengan TEOS dapat memperbaiki sifat fisik polimer menjadi lebih keras sehingga tidak mudah rapuh dan pecah jika terkena larutan (Sriyono *et al.* 2012). Berdasarkan hasil perhitungan *yield*, maka sistem 2 lebih baik daripada sistem 1. Pelapisan menggunakan metanol berpengaruh pada pembentukan lapisan silika dan morfologinya sehingga mempengaruhi *Yield* ^{99m}Tc hasil pemisahan (Deng *et al.* 2005).

Pada profil elusi Gambar 2 terlihat bahwa ^{99m}Tc mulai terelusi pada fraksi 1 dan mengalami kenaikan hingga fraksi ketiga dengan total volume salin 3 mL selanjutnya mengalami penurunan kemudian relatif konstan hingga fraksi ke-10. Aktivitas tertinggi pada fraksi ke-3 pada kedua hasil elusi tersebut sebesar 1,125 mCi (8%) pada sistem 1 dan 16,66 mCi (18%) pada sistem 2. Pengaruh metanol pada profil elusi ini tidak berbeda dengan Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ dengan kapasitas rendah yang pernah dilakukan (Kadarisman, Gunawan, dan Lubis 2010).

Tabel 1. Hasil kinerja kolom generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ dengan adsorben polimer zirkonium-TEOS dan polimer zirkonium-TEOS-Metanol

Parameter	Sistem 1	Sistem 2
Jenis Adsorben	Polimer Zirkonium –TEOS	Polimer Zirkonium -TEOS-Metanol
Aktivitas ^{99}Mo awal (mCi)	13,28	91,80
Aktivitas ^{99}Mo terserap (mCi)	12,97	72,87
Efisiensi (%)	97,69	79,38
Aktivitas ^{99m}Tc (mCi)	5,061	62,13
<i>Yield</i> ^{99m}Tc (%)	58	96,23
Kapasitas Serap (mg/g)	105,27	188,93



Gambar 2. Profil elusi pada sistem 1 (Zirkonium-TEOS) dan 2 (Zirkonium-TEOS-Metanol)

Hasil elusi pada sistem 1 tidak dilakukan analisis menggunakan SSA karena *yield* yang dihasilkan masih di bawah 80%. Eluat ^{99m}Tc dari sistem 2 dengan *yield* 96,23% dilakukan analisis unsur-unsurnya meliputi Molibdenum, Silika, dan Zirkonium menggunakan SSA. Hasil kandungan unsur terlarut dalam eluat ^{99m}Tc ditampilkan pada Tabel 2. Unsur Mo tidak terdeteksi dalam sampel dengan batas deteksi alat $\text{Mo}=0,015$ ppm artinya semua Mo tertahan di polimer atau telah meluruh sempurna menjadi Teknesium sebagai produk yang diinginkan. Logam Zirkonium juga tidak terdeteksi pada hasil analisis artinya tidak ada Zirkonium pada polimer yang terlepas menjadi kontaminan produk. Akan tetapi, unsur silika yang terdeteksi sebesar 1,11 ppm (batas deteksi alat 0,08 ppm) masih berada di bawah ambang batas *Lethal Dose 50* (LD_{50}) sehingga masih aman digunakan.

KESIMPULAN

Polimer Zirkonium-TEOS-Metanol baik untuk adsorben Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ dengan *yield* ^{99m}Tc sebesar 96,23%. Hasil analisis SSA pada eluat sistem 2 tidak terdeteksi adanya Mo dan Zr tetapi mengandung Si 1,11 ppm yang masih dibawah LD_{50} sehingga Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ aman digunakan untuk radiofarmaka diagnostik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada BATAN atas dibiayainya penelitian ini, Dr. Puspita Lisdiyanti, M. Agr.Chem. dan Drs. Adang Hardi Gunawan, Apt. atas bimbingan yang diberikan selama penulisan.

Tabel 2. Hasil analisis unsur eluat radionuklida ^{99m}Tc menggunakan SSA

Jenis Unsur	Molibdenum (Mo)	Zirkonium (Zr)	Silika (Si)	Keterangan
Kadar (ppm)	Tidak terdeteksi	Tidak terdeteksi	1,11	aman
LD_{50} oral (mg/Kg)	4000	489	22,5	

DAFTAR ACUAN

- Anonim. 2015. "Guideline on core SmPC and package leaflet for ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) Generator." [Online]. Available : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500160193.pdf
- Atchley, Allen E, Dalane W Kitzman, David J Whellan, Ami E Iskandrian, Stephen J Ellis, Robert a Pagnanelli, Andrew Kao, Khaled Abdul-Nour, Greg Ewald, Mary Norine Walsh, William E. Kraus, Christopher M. O'Connor, and Salvador Borges-Neto. (2011, June). "Relationship of Tc-99m tetrofosmin gated rest SPECT myocardial perfusion imaging to death and hospitalization in heart failure patients: results from the nuclear ancillary study of the HF-action trial." *American Heart Journal*. [Online]. 161(6), pp. 1038–45. Available : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739977/pdf/nihms286944.pdf>
- Awaludin, Rohadi. (2011, Des). Radioisotop Teknesium-99m dan kegunaannya. *Buletin Alara*. [Online]. 13(2), hal. 61–65. Tersedia : <http://jurnal.batan.go.id/index.php/Alara/article/viewFile/78/64>.
- Chakraborty, Dhritiman, Kuruva Manohar, Koramada Karuppuswamy Kamleshwaran, Bhattacharya, Anish, Baljinder Singh, and Bhagwant Rai Mittal. (2011, Jul-Sep.). Tc-99m-MDP uptake in ascitic fluid in a patient with prostate carcinoma: a clue to detect metastases. *Indian J. Nucl. Med.* [Online]. 26(3), pp.161-162. Available : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543586/>
- Chakravarty, Rubel, Ashutosh Dash, and M. R.A. Pillai. "Electrochemical separation is an attractive strategy for development of radionuclide generators for medical applications." *Curr. Radiopharm.* 5, 3 (July 2012): 271–87.
- Chakravarty, Rubel, Ramu Ram, Ashutosh Dash, and M. R. A. Pillai. (2012, Oct.) Preparation of clinical-scale $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ column generator using neutron activated low specific activity ^{99}Mo and nanocrystalline $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ as column matrix. *Nuclear Medicine and Biology*, [Online]. 39(7), pp. 916–22. Available : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969805112000856>
- Dash, Ashutosh, Rubel Chakravarty, Ramu Ram, K. T. Pillai, Yugandhara Y. Yadav, D. N. Wagh, Rakesh Verma, Sujoy Biswas, and Meera Venkatesh. 2012. "Development of a $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator using alumina microspheres for industrial radiotracer applications", *Applied. Radiation. and Isotopes*. 70, Issue 1, (January 2012): 51–58.
- Dash, Ashutosh, F. F. Knapp, and M. R. A. Pillai. (2013, Feb.). $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Separation: an assessment of technology options. *Nucl. Med. Biol.* [Online]. 40(2), pp.167-176. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969805112000856>

- www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969805112002624
- Deng, Yong Hui, Chang Chun Wang, Jian Hua Hu, Wu Li Yang, and Shou Kuan Fu. (2005, July). Investigation of formation of silica coated magnetite nanoparticles via sol-gel approach. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* [Online]. 262 (1-3), pp. 87-93. Available: http://ac.els-cdn.com/S0927775705002438/1-s2.0-S0927775705002438-main.pdf?_tid=ffcd07e-15a5-11e6-9863-00000aab-0f27&acdnat=1462771519ceb5bd7d8516ff301ee77699bccd-5b5a
- Green, Christopher H. (2012, Apr-Jun). Technetium-99m production issues in the United Kingdom. *J. Med. Phys.*, [Online], 37(2), pp. 66-71. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339145/>
- Hou, Xiaolin, Mikael Jensen, and Sven P. Nielsen. "Use of ^{99m}Tc from a commercial $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator as yield tracer for the determination of ^{99}Tc at low level". *Applied Radiation and Isotopes*. 65, issue 5 (May 2010): 610-618.
- Jain, Anurag, Mahesh Singh Chauhan, Rajeev Kumar, and Amit Sharma. . (2016, Jan-Mar). Tc-99m MDP bone scan in fragilitas ossium. *Indian J. Nucl. Med.* [Online]. 31(1), pp.85-86. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746857/>
- Kadarisman, Adang Hardi Gunawan, and Hotman Lubis. "Unjuk kerja generator radioisotop $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ dengan radioaktivitas ^{99}Mo 600 dan 800 mCi Berbasis PZC", dalam *Prosiding Seminar Nasional Teknik Kimia "Kejuangan", Pengembangan Teknologi Kimia untuk Pengolahan Sumber Daya Alam Indonesia*, 2010, JO1-1-6.
- Kanaev, S.V., Novikov, S.N, Krivorot'ko, P.V., Semiglazov VF, Kryzhevitskiĭ PI, Zotova OV, Zhukova LA, and Semiglazova TIu. (2012). Methodologic aspects of radionuclide diagnosis of breast cancer with ^{99m}Tc -MI-BI. *Vopr. Onkol.* [Online]. 58(6), pp. 768-72. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23600301>.
- Le, Van So, Zoe Phuc-hien Do, Minh Khoi Le, Vicki Le, and Natalie Nha-truc Le. (2014, June). Methods of increasing the performance of radionuclide generators used in nuclear medicine: daughter nuclide build-up optimisation, elution-purification-concentration integration, and effective control of radionuclidic purity. *Molecules*. [Online]. 19, pp. 7714-56. Available: www.mdpi.com/1420-3049/19/6/7714/pdf
- Liu, HongFang F., TianWei W. Qian, and DongYe Y. Zhao. "Reductive immobilization of perrhenate in soil and groundwater using starch-stabilized ZVI nanoparticles". *Chin. Sci. Bull.* 58, Issue 2 (January 2013): 275-281
- Maskur, Adang Hardi Gunawan, Sriyono, dan Gatot S. "Sistem perhitungan produksi radioisotop Mo-99 dan generator Mo-99/Tc-99m menggunakan microsoft access", dalam *Prodising Seminar Nasional VI SDM Teknologi Nuklir*, 2010, 719-726.
- Monroy-Guzman, F., T. Rivero Gutiérrez, I. Z. López Malpica, S. Hernández Cortes, P. Rojas Nava, J. C. Vazquez Maldonado, and a. Vazquez. "Production optimization of Mo-99/Tc-99m zirconium molybdate gel generators at semiautomatic device: DISIGEG". *Applied Radiation and Isotopes*. 70, No. 1 (Jan. 2012) : 103-111.
- Morley, Thomas J., Maurice Dodd, Katherine Gagnon, Vicky Hane-maayer, John Wilson, Stephen A. McQuarrie, Wade English, Thomas J. Ruth, Francois Bernard, and Paul Schaffer. (2012, May). An automated module for the separation and purification of cyclotron-produced $^{99m}\text{TcO}_4^-$. *Nuclear Medicine and Biology*. [Online]. 39(4), pp. 551-559. Available: http://ac.els-cdn.com/S0969805111002393/1-s2.0-S0969805111002393-main.pdf?_tid=ef15809e-15c0-11

e6-8ab8-0000aab0f6b&acd-nat=1462783087_589bc3b8b-9796877464026c976c6348c

- Rossi, Pascal, Laurent Tessonnier, Yves Frances, Olivier Mundler, and Brigitte Granel. (2012, Aug.). ^{99m}Tc DPD is the preferential bone tracer for diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Clinical Nuclear Medicine*. [Online]. 37(8), pp. e209-e210. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22785530>
- Saptiama, Indra, Sriyono, Herlina, Endang Sarmini, dan Rohadi Awaludin. "Pengembangan Material Berbasis Zirkonium (MBZ) sebagai adsorben pada generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ". dalam *Prosiding Seminar Nasional SDM Teknologi Nuklir VII*, 2011, 472-476.
- Saptiama, Indra, Marlina, Endang Sarmini, Herlina, Sriyono, Abidin, Herlan Setiawan, Kadarisman, Hotman Lubis and Abdul Mutalib. "The use of sodium hypochlorite solution for (n, γ) $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator based on Zirconium-Based Material (ZBM)", *Atom Indonesia*. 41, No. 2, (October 2015):103-109.
- Selivanova, Svetlana V., Eric Lavallée, Jayden A. Sader Helena Senta, Lyne Caouette, Erik J. van Lier, Alexander Zyuzin, Johan E. van Lier, Brigitte Guérin, Eric Turcotte, and Roger Lecomte.(2016, Oct.). Radioisotopic purity of sodium pertechnetate ^{99m}Tc produced radiation dose, image quality, and release specifications. *J. Nucl. Med.*[Online]. 56(10), pp. 1600–1609. Available: <http://jnm.snmjournals.org/content/56/10/1600.full.pdf+html>
- Sriyono, Rohadi Awaludin, Herlina, Endang Sarmini, and Indra Saptiama. 2012. "Pelapisan material berbasis zirkonium sebagai penyerap molibdenum untuk preparasi generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ". dalam *Prosiding Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia IV, "Peran Riset dan Pembelajaran Kimia dalam Peningkatan Kompetensi Profesional"*, 2012, 351-358.
- Suparman, Ibon, Wayan Rediatning, and Adang Hardi Gunawan dan Robert Dwi Hendarto. "Penentuan *Yield* Eluat dan Profil Elusi Generator Teknesium-99m". dalam *Prosiding Seminar Reaktor Nuklir dalam Penelitian Sains dan Teknologi Menuju Era Tinggal Landas, PPTN BATAN*, 1991, 204-208.

